

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. August 2002 (22.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/064185 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: A61L 31/16,
31/08

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01388

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Februar 2002 (11.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 07 795.5 13. Februar 2001 (13.02.2001) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: SASS, Norbert [DE/DB]; Kutscherstieg 15,
21684 Stade (DE).

(74) Anwälte: WEISSE, Jürgen usw.; Bökenbusch 41, 42555
Velbert (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR REDUCING SECONDARY COMPLICATIONS DURING THE IMPLANTATION OF STENTS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR VERRINGERUNG VON FOLGEKOMPLIKATIONEN BEI DER IMPLANTATION VON
GEFÄßSTÜTZEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for reducing secondary complications during the implantation of stents, in particular for reducing restenosis. The invention also relates to a method for producing a stent and to a device for coating one or more stents with a coating substance. The selected coating substance is 17 β -oestradiol. The 17 β -oestradiol is thus introduced into the vessel together with the stent, where it takes effect. 17 β -oestradiol inhibits the growth of smooth musculature while promoting the formation of the endothelium, thus reducing the risk of restenosis.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Verringerung von Folgekomplikationen bei der Implantation von Gefäßstützen, insbesondere zur Verringerung von Restenosen. Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung einer Gefäßstütze sowie eine Vorrichtung zur Beschichtung einer oder mehrerer Gefäßstützen mit einer Beschichtungssubstanz. Als Beschichtungssubstanz wird 17 β -Östradiol gewählt. Dadurch wird 17 β -Östradiol zusammen mit der Gefäßstütze in das Gefäß eingeführt und kann dort zur Wirkung kommen. 17 β -Östradiol hemmt das Wachstum von glatter Muskulatur und fördert gleichzeitig die Ausbildung des Endothels. Hierdurch wird die Gefahr einer Restenose verringert.

WO 02/064185 A2

Verfahren zur Verringerung von Folgekomplikationen
bei der Implantation von Gefäßstützen

5

Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Verringerung von Folgekomplikationen bei der
10 Implantation von Gefäßstützen, insbesondere zur Verringerung von Restenosen und In-
Stent-Stenosen.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung einer Gefäßstütze sowie
eine Vorrichtung zur Beschichtung einer oder mehrerer Gefäßstützen mit einer
15 Beschichtungssubstanz.

Eine Gefäßstütze ("Stent") ist ein Implantat, welches das Gefäß (z.B. ein Blutgefäß) von
innen her abstützt und den Querschnitt des Gefäßes aufweitet. Die Gefäßstützen werden
derzeit vorwiegend mittels entsprechend präparierten Röhrchen aus Metall oder Werk-
20 stoffverbunden (z.B. chirurgischer Edelstahl, Tantal oder Nitinol) bzw. Wickel- oder
Flechtstrukturen aus Metall und/oder Kunststoff gefertigt. Gefäßstützen können auf
unterschiedliche Weise implantiert werden. Beispielsweise kann die Gefäßstütze, bevor
sie in das Gefäß eingeführt wird, an einem Träger angeordnet und komprimiert
("crimpen") werden. Der Träger kann dabei ein Ballonkatheter sein, um welchen herum
25 die Gefäßstütze angeordnet wird. Die komprimierte Gefäßstütze wird dann mittels des
Katheters in das Gefäß bis zu der Stelle eingeführt, wo sie wirken soll. Die Fixierung im
Gefäß erfolgt durch Aufweiten der Gefäßstütze, beispielsweise mittels des Ballon-
katheters, wobei der Innendruck des Ballonkatheters beispielsweise mit einer Hand-
pumpe erhöht wird. Dabei verformt sich die Struktur der Gefäßstütze und die Gefäßstütze
30 bleibt nach Entfernen des Katheters formstabil. Eine ähnliche Vorgehensweise wird bei
der Einführung von sog. "self-expandablen" Gefäßstützen bevorzugt eingesetzt. Hierbei

BESTÄTIGUNGSKOPIE

entfällt jedoch die Druckbeaufschlagung. Die Gefäßstütze öffnet sich entweder aufgrund vorhandener Rückstellkräfte oder aufgrund der herrschenden Umgebungsbedingungen (Strömung, Temperatur etc.) Das Gefäß wird durch die eingesetzten Gefäßstützen zum einen aufgeweitet und zum anderen gestützt. Dadurch kann eine vorliegende Verengung
5 ("Stenose") eines Gefäßes beseitigt werden.

Bei der Implantation von Gefäßstützen treten häufig Folgekomplikationen auf. Sehr häufig auftretende Folgekomplikationen sind die Wiederverengung des Gefäßes ("Restenose") an den Enden der Gefäßstütze und die Wiederverengung in der Gefäßstütze
10 ("In-Stent-Stenose"). Eine weitere Folgekomplikation ist das Entstehen von Thrombosen.

Diese Folgekomplikationen entstehen überwiegend dadurch, daß die Implantation einer Gefäßstütze zu Gefäßverletzungen führt. Ursache ist die Aufdehnung der Gefäßwand sowie die mechanische Einwirkung der Gefäßstütze selbst. Bei solchen Einrissen in der
15 inneren Gefäßschicht tritt ein übermäßiges Wachstum der dahinter liegenden glatten Muskulatur mit der Folge einer Restenose bzw. In-Stent-Stenose auf.

Zugrundeliegender Stand der Technik

20 Seit der Einführung von Gefäßstützen zur Behandlung von Stenosen im Jahre 1990 beschäftigt sich die Fachwelt in zahlreichen Untersuchungen und Aufsätzen mit dem Problem der Folgekomplikationen bei der Implantation von Gefäßstützen. Hier seien beispielhaft zwei Aufsätze genannt: "Local drug delivery for the prevention of restenosis" von A. Michael Lincoff et al. in Circulation 90(4), Oktober 1994 sowie "New recipes for
25 in-stent restenosis: cut, grate, roast or sandwich the neointima?" von C. Di Mario et al. in Heart 84(5), 2000.

Es sind verschiedene Verfahren zur Vermeidung von Folgekomplikationen bei der Implantation von Gefäßstützen vorgeschlagen worden:

30

Es wird versucht, die Entstehung von Thrombosen durch den Einsatz von thrombosehemmender Medikamente (Ticlopidin) und Acetylsalicylsäure zu verringern.

5 Restenosen und In-Stent-Stenosen werden durch eine Wiederaufdehnung durch eine Ballondilatation behandelt. Dies führt jedoch nicht immer zum Erfolg, so daß manchmal sogar eine Bypassoperation erforderlich ist.

10 Weiterhin werden die Gefäßstützen mit verschiedenen Materialien wie Heparin, Collagen oder Fibrin beschichtet. Hierdurch soll die Gefahr von akuten Stentthrombosen und von Restenosen zusätzlich verringert werden.

Es ist auch bekannt, die Gefäßstützen mit DLC (Dimond-Like Carbon) zu beschichten, wodurch die Gefahr einer Restenose verringert werden soll.

15 Durch die US-PS 6,153,252 wird ein Verfahren zur Beschichtung von Gefäßstützen beschrieben. Bei diesem Verfahren werden Maßnahmen getroffen, durch welche eine Brückenbildung der aufgetragenen Schicht in Öffnungen der Wandung der Gefäßstütze verhindert werden sollen. Es wird vorgeschlagen, während der Beschichtung eine Strömung durch diese Öffnungen zu erzeugen. Dies wird dadurch erreicht, daß ein
20 zylinderförmiger Körper außen oder innen an der Gefäßstütze vorbeibewegt wird, während die aufzutragende Schicht härtet. In der US-PS 6,153,252 werden eine Vielfalt von Beschichtungstechniken, eine Vielfalt von unterschiedlichen Gefäßstützen, eine Vielfalt von möglichen Beschichtungssubstanzen sowie eine Vielfalt von möglichen, in Verbindung mit einer Gefäßstütze anwendbaren Arzneimitteln erwähnt.

25 Es konnten jedoch bis jetzt keine Verfahren entwickelt werden, durch welche die Folgekomplikationen bei der Implantation von Gefäßstützen in einer zufriedenstellenden Weise verringert werden konnte. Die Restenose und In-Stent-Stenose gilt in der Fachwelt immer noch als ungelöstes Problem. So treten In-Stent-Stenosen in erstmalig behandelten
30 Gefäßen in 20 - 30% der Fälle auf.

Offenbarung der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die bei der Implantation von Gefäßstützen auftretenden Folgekomplikationen zu verringern.

5

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß 17 β -Östradiol der Stelle zugeführt wird, an der die Gefäßstütze implantiert wird.

10

Die Erfindung beruht auf der Erkenntnis, daß viele der Folgekomplikationen (z.B. die Restenose und die In-Stent-Stenose) bei der Implantation von Gefäßstützen auf das krankhafte Wachstum der glatten Muskulatur in der tunica media (s. Fig. 1) des Gefäßes zurückzuführen ist. Dieses Wachstum tritt dann auf, wenn die innere Schicht (tunica intima) aus Endothel verletzt wird. Es hat sich gezeigt, daß eine implantierte Gefäßstütze im menschlichen Körper erst nach ca. zwei Monaten mit Neointimazellen und Endothel

15

so überzogen ist, daß sich eine durchgängige Zellfläche bildet.

Die Erfindung beruht weiterhin auf der Erkenntnis, daß 17 β -Östradiol (chemisch beschrieben als 1,3,5(10)-Östratrien-3,17 β -diol mit der chemischen Formel $C_{18}H_{24}O_2$) sowohl das Wachstum der glatten Muskulatur hemmt, als auch die Ausbildung des schützenden Endothelschichts fördert, und zwar in einem solchen Maße, daß Restenosen und In-Stent-Stenosen verhindert werden können.

20

Die Erfindung beinhaltet also die Verwendung von 17 β -Östradiol als gefäßheilende Substanz bei der Implantation von Gefäßstützen. Da 17 β -Östradiol ein natürliches Östrogen des Körpers ist, sind die sonst üblichen Probleme der Biokompatibilität sehr gering.

25

Die Zufuhr von 17 β -Östradiol kann sowohl vor, während als auch nach der Implantation der Gefäßstütze erfolgen. Besonders vorteilhaft ist es jedoch, wenn die Zufuhr gleichzeitig mit dem Eingriff der Implantation der Gefäßstütze oder sogar gleichzeitig mit der Implantation der Gefäßstütze erfolgt. Dadurch sind keine weiteren Eingriffe notwendig

30

und es kann auch besser gewährleistet werden, daß 17 β -Östradiol auch tatsächlich dorthin gelangt, wo es auch wirken soll.

5 Die Menge des zugeführten 17 β -Östradiols wird vorzugsweise so gewählt, daß die Wirkungszeit des 17 β -Östradiols der Heilungszeit des Gefäßes im wesentlichen entspricht. Je nach Anwendungsfall kann eine Menge von 10-1000 μ g 17 β -Östradiol pro Gefäßstütze geeignet sein. Diese Menge wird u.a. davon abhängen, ob das 17 β -Östradiol quasi als einmalige Dosierung innerhalb von wenigen Stunden oder über eine längere Zeitdauer wirken soll.

10

Die Zufuhr von 17 β -Östradiol während der Implantation der Gefäßstütze kann durch verschiedene bekannte Zufuhrtechniken erfolgen. Eine besonders vorteilhaftes Verfahren wird durch einen weiteren Aspekt der Erfindung geschaffen, bei welchen die Gefäßstütze selbst mit 17 β -Östradiol versehen wird. Dadurch wird gewährleistet, daß die Zufuhr von 17 β -Östradiol gleichzeitig mit der Implantation der Gefäßstütze erfolgen kann. Weiterhin wird ebenfalls gewährleistet, daß das 17 β -Östradiol auch tatsächlich dorthin gelangt, wo es auch wirken soll.

15

20 Entscheidend ist hierbei, daß das 17 β -Östradiol so mit der Gefäßstütze verbunden wird, daß es nach der Implantation der Gefäßstütze zur Wirkung kommen kann. Vorteilhafterweise wird das 17 β -Östradiol deshalb an der Oberfläche der Gefäßstütze vorgesehen.

25

Bekannte Gefäßstützen weisen einen Grundkörper mit rohrförmiger Grundform auf. Der Grundkörper bildet somit eine Innenfläche und eine Außenfläche. Das 17 β -Östradiol kann dann an der Innenfläche oder an der Außenfläche des Grundkörpers vorgesehen werden. Vorteilhaft ist es jedoch, wenn sowohl die Innenfläche als auch die Außenfläche mit 17 β -Östradiol versehen wird.

30

In den Fällen, in welchen das Material des Grundkörpers nicht selbst die gewünschte Haftwirkung für das 17 β -Östradiol bietet, können Maßnahmen getroffen werden, um diese Haftwirkung zu verbessern. Dies kann dadurch erreicht werden, daß der Grund-

körper an der Innenfläche und/oder an der Außenfläche mit einer Trägerschicht für 17 β -Östradiol versehen wird. Als besonders günstig hat sich eine Trägerschicht aus DLC (Dimond-Like Carbon) herausgestellt.

- 5 Wenn eine längere Wirkungszeit des 17 β -Östradiols gewünscht wird, ist es vorteilhaft, das 17 β -Östradiol zusammen mit einem Arzneimittel-Abgabe-System ("drug elution system") auf die Gefäßstütze aufzubringen. Durch solche Arzneimittel-Abgabe-Systeme wird der Wirkstoff (hier: 17 β -Östradiol) in anderen Stoffen eingebunden und die Abgabe des Wirkstoffs bei der Implantationsstelle der Gefäßstütze kann dann zeitlich definiert
- 10 erfolgen. Solche Arzneimittel-Abgabe-Systeme werden u.a. in US-PS 6,153,252 im Zusammenhang mit anderen Wirkstoffen beschrieben. Die dort aufgeführten Arzneimittel-Abgabe-Systeme können entsprechend auch mit dem erfindungsgemäßen Einsatz von 17 β -Östradiol zur Anwendung kommen.
- 15 Nach einem weiteren Aspekt der Erfindung wird 17 β -Östradiol durch ein Oberflächen-Beschichtungsverfahren an die Oberfläche der Gefäßstütze aufgetragen. Dies kann dann entweder direkt an dem Grundkörper oder an einer Trägerschicht erfolgen. Es sind eine Vielfalt von Oberflächen-Beschichtungsverfahren bekannt, welche zu diesem Zweck verwendet werden können. Es hat sich gezeigt, daß CVD-Verfahren ("Chemical-Vapour-
- 20 Deposition") gut geeignet sind. Bei solchen Verfahren wird die aufzutragende Substanz verdampft und schlägt sich dann auf die zu beschichtenden Teile nieder. Zu diesem Zweck kann die zu beschichtenden Gefäßstützen zusammen mit 17 β -Östradiol in einer Vakuumkammer vorgesehen werden, wobei eine Verdampfung des 17 β -Östradiols erzeugt wird, beispielsweise durch Erhitzen des 17 β -Östradiols. Dabei kann die
- 25 Kammerwandung der Vakuumkammer erhitzt werden, wodurch das Niederschlagen des 17 β -Östradiols an die Kammerwandung reduziert bzw. vermeiden werden kann. Die Wirksamkeit der Beschichtung kann weiterhin durch Kühlung der zu beschichtenden Gefäßstützen erhöht werden. Wenn mehrere Gefäßstützen gleichzeitig in der Vakuumkammer beschichtet werden, können sie von gemeinsamen Kühlmitteln gekühlt werden.
- 30 Diese Kühlmittel können beispielsweise einen Kühlwasserkreislauf enthalten.

Wenn die Menge des an den zu beschichtenden Gefäßstützen vorhandenen 17 β -Östradiols festgelegt werden soll, kann dies durch Festlegen Schichtdicken-Parameter erfolgen, durch welche die an dem Grundkörper erzeugte Schichtdicke des 17 β -Östradiols bestimmt wird. Dies kann natürlich durch Messen der jeweiligen Schichtdicke
5 mittels eines bekannten Schichtdicken-Meßverfahrens erfolgen. Vorteilhafterweise wird jedoch die Dauer der Beschichtung als Schichtdicken-Parameter verwendet. Dabei wird die Abhängigkeit der Schichtdicke von der Dauer der Beschichtung experimentell bestimmt, wobei natürlich auch andere Parameter zu berücksichtigen sind, welche diese Abhängigkeit beeinflussen können (z.B. Temperatur des 17 β -Östradiols, der Gefäß-
10 stützen und der Wandung der Vakuumkammer). Diese weiteren Parameter werden dann konstant gehalten, so daß die Schichtdicke lediglich von der Dauer der Beschichtung abhängt. Durch dieses Verfahren lassen sich die Schichtdicken sehr genau bestimmen und steuern.

15 Die Beschichtung kann also in einer Vorrichtung erfolgen, welche eine Vakuumkammer, Aufnahmemittel zur Aufnahme der zu beschichtenden Gefäßstützen, Aufnahmemittel zur Aufnahme der Beschichtungssubstanz, sowie Verdampfungsmittel zum Verdampfen der Beschichtungssubstanz enthält. Es sei erwähnt, daß eine solche Vorrichtung auch für die Beschichtung mittels anderen Beschichtungssubstanzen als 17 β -Östradiols verwendet
20 werden kann.

Es sei jedoch auch erwähnt, daß das 17 β -Östradiol und gegebenenfalls weitere Stoffe durch andere bekannte Verfahren auf die Gefäßstütze aufgetragen werden kann, z.B. durch Sprühen oder durch Eintauchen in Lösungen. Solche Verfahren sind u.a. in US-
25 PS 6,153,252 beschrieben. Dabei kann es vorteilhaft sein, das Sprühverfahren oder das Eintauchverfahren im Vakuum durchzuführen.

Nahezu alle bekannten Arten von Gefäßstützen können mit dem erfindungsgemäßen Verfahren kombiniert werden, sofern sie eine Haftung von 17 β -Östradiol in irgend eine
30 Form zulassen. Viele dieser bekannten Arten sind in US-PS 6,153,252 erwähnt.

Ausgestaltungen der Erfindung sind Gegenstand der Unteransprüche.

Obwohl die Erfindung anhand von dem Wirkstoff 17 β -Östradiol beschrieben wird, sei
5 ausdrücklich erwähnt, daß auch andere Östradiole verwendet werden können, sofern sie
eine ähnliche Wirkung zeigen.

Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung ist nachstehend unter Bezugnahme auf die zuge-
hörigen Zeichnungen näher erläutert.

10

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

Fig. 1 ist eine schematische Darstellung und zeigt einen Ausschnitt eines Quer-
schnitts durch ein Blutgefäß.

15

Fig. 2 ist eine perspektivische Darstellung und zeigt eine Gefäßstütze, welche mit
DLC und 17 β -Östradiol beschichtet ist.

20

Fig. 3 ist eine schematische Darstellung und zeigt einen Querschnitt durch die
Gefäßstütze von Fig. 2.

Fig. 4 ist eine schematische Darstellung und zeigt eine Draufsicht einer Vorrich-
tung zur Beschichtung der Gefäßstütze mittels eines CVD-Verfahrens.

25

Bevorzugte Ausführung der Erfindung

Zur besseren Übersicht ist in Fig. 1 einen Ausschnitt eines Querschnitts durch ein Blut-
gefäß 10 schematisch dargestellt. Es handelt sich hier um den Wandaufbau einer Arterie
vom muskulären Typ. Mit 12 ist das Fettgewebe bezeichnet, in welches das Blutgefäß
30 verläuft. Die äußere Schicht ("tunica externa") des Blutgefäßes 10 ist mit 14 bezeichnet.
Eine äußere Membran 16 ("membrana elastica externa") trennt die äußeren Schicht 14

von einer mittleren Schicht 18 ("tunica media"), welche wiederum durch eine innere Membran 20 ("membrana elastica interna") von einer inneren Schicht 22 ("tunica intima") getrennt ist. Die innere Schicht 22 besteht aus Endothel. Das Endothel ist eine sehr dünne Schicht, welche lediglich aus einer Monolage von Zellen besteht. Die mittlere Schicht 18 enthält sog. glatte Muskelzellen.

Wenn die Endothel bestehende innere Schicht 22 des Blutgefäßes 10 beschädigt wird, dann liegt die mittlere Schicht 18 frei, so daß die dort vorhandenen glatten Muskelzellen mit dem in dem Blutgefäß 10 strömenden Blut in Kontakt kommt. Das Blut enthält eine Reihe von Substanzen, welche das Wachstum der glatten Muskelzellen fördern, was zu einer Verengung des Blutgefäßes führen kann, wenn dieses Wachstum nicht verhindert wird. Eine wirksame Verhinderung dieses Wachstums wird durch Hemmung des Wachstums und durch eine schnelle Ausbildung des Endothels erreicht.

In Fig. 2 und 3 ist eine Gefäßstütze 24 dargestellt. Diese Gefäßstütze 24 hat einen Grundkörper 26, welcher aus einem Drahtgeflecht aus medizinischem Edelstahl (316L) besteht. Es handelt sich hierbei um eine Gefäßstütze, welche vor der Implantation in einer sog. Crimp-Vorrichtung komprimiert wird. Die Oberfläche des Grundkörpers 26 ist mit DLC beschichtet. Dies ist in Fig. 3 durch eine äußere und eine innere DLC-Schicht 28 bzw. 30 dargestellt. Die Oberfläche der DLC-Schicht 28, 30 ist mit 17β -Östradiol beschichtet. Dies ist in Fig. 3 durch eine äußere und eine innere 17β -Östradiol-Schicht 32 bzw. 34 dargestellt.

In Fig. 4 ist eine Vorrichtung zur Beschichtung von Gefäßstützen mittels eines CVD-Verfahrens dargestellt. Die Vorrichtung enthält eine Vakuumkammer 36. In der Vakuumkammer 36 sind Gefäßstützen-Aufnehmer 38 vorgesehen. (In der schematischen Darstellung der Fig. 4 sind vier solche Gefäßstützen-Aufnehmer 38 dargestellt, obwohl die Anzahl variieren kann.) In der Vakuumkammer 36 ist weiterhin ein Aufnahmegefäß 40 zur Aufnahme des 17β -Östradiol vorgesehen. Das Aufnahmegefäß 40 ist durch eine als Block 42 dargestellte Heizvorrichtung beheizbar. Die Wandung der Vakuumkammer 36 ist durch eine als Block 44 dargestellte Heizvorrichtung beheizbar. Die Gefäßstützen-

Aufnehmer 38 sind durch eine als Block 46 dargestellte Kühlvorrichtung kühlbar. Dabei sind die Gefäßstützen-Aufnehmer 38 mit einem gemeinsamen Kühlwasserkreislauf 48 verbunden.

- 5 Die Heizvorrichtung 42 zum Beheizen des Aufnahmegefäßes 40 ist mit einer Zeitschaltvorrichtung 50 verbunden, durch welche die Heizzeit der Heizvorrichtung 42 einstellbar ist.

10 Zur Herstellung einer Gefäßstütze nach dem hier beschriebenen Verfahren wird zunächst ein Grundkörper 26 der Gefäßstütze 24 aus medizinischem Edelstahl hergestellt. Anschließend wird der Grundkörper 26 mit einer DLC-Schicht 28,30 beschichtet. Dies ist an sich bekannt und wird hier nicht näher beschrieben. Der mit DLC beschichtete Grundkörper 26 wird in einen der Gefäßstützen-Aufnehmer 38 vorgesehen. Eventuell werden weitere solche Grundkörper 26 in die weiteren Gefäßstützen-Aufnehmer 38
15 vorgesehen. In dem Aufnahmegefäß 40 wird 17β -Östradiol in einer Form eingefüllt, welche zum Verdampfen geeignet ist. Hierzu kann das 17β -Östradiol z.B. in einem geeigneten organischen Lösungsmittel gelöst werden. Die Vakuumkammer 36 wird dann geschlossen und ein Vakuum wird in der Vakuumkammer 36 erzeugt.

20 Durch die Kühlvorrichtung 46 und den Kühlwasserkreislauf 48 werden die Gefäßstützen-Aufnehmer 38 und damit die dort befindlichen Gefäßstützen auf eine definierte Temperatur gekühlt. Die Wandung der Vakuumkammer 36 wird mittels der Heizvorrichtung 44 auf eine definierte Temperatur geheizt. Das Aufnahmegefäß 40 und damit die dort befindliche 17β -Östradiol-Lösung wird mittels der Heizvorrichtung 42 auf eine
25 definierte Temperatur bzw. mit einem definierten Temperaturverlauf geheizt, wobei die Zeitschaltvorrichtung 50 so eingestellt wird, daß sie die Heizvorrichtung 42 nach einer definierten Zeit abschaltet.

30 Die durch die Heizvorrichtungen 42 und 44 und durch die Kühlvorrichtung 46 definierten Temperaturen und die definierte Zeit der Zeitschaltvorrichtung 50 werden vorher so ermittelt, daß die in den Gefäßstützen-Aufnehmern 38 befindlichen Gefäßstützen mit

17 β -Östradiol in einer gewünschten Schichtdicke beschichtet werden. Vorzugsweise werden diese Parameter so eingestellt, daß die Gefäßstützen jeweils mit ca. 30-50 μ g 17 β -Östradiol beschichtet werden.

- 5 Wenn eine so beschichtete Gefäßstütze z.B. in ein Blutgefäß hinein geführt wird, wird gewährleistet, daß 17 β -Östradiol der Stelle zugeführt wird, an der die Gefäßstütze implantiert wird. Dies erfolgt dann gleichzeitig mit der Implantation der Gefäßstütze. Durch Einstellung der Parameter kann gewährleistet werden, daß die Menge des zugeführten 17 β -Östradiols so gewählt wird, daß die Wirkungszeit des 17 β -Östradiols der
- 10 Heilungszeit des Gefäßes im wesentlichen entspricht.

Patentansprüche

5

1. Verfahren zur Verringerung von Folgekomplikationen bei der Implantation von Gefäßstützen, **dadurch gekennzeichnet, daß** 17 β -Östradiol der Stelle zugeführt wird, an der die Gefäßstütze implantiert wird.
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Zufuhr von 17 β -Östradiol gleichzeitig mit dem Eingriff der Implantation der Gefäßstütze erfolgt.
3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Zufuhr von 17 β -Östradiol gleichzeitig mit der Implantation der Gefäßstütze erfolgt.
- 15 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Menge des zugeführten 17 β -Östradiols so gewählt wird, daß die Wirkungszeit des 17 β -Östradiols der Heilungszeit des Gefäßes im wesentlichen entspricht.
- 20 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-5, **gekennzeichnet durch** die Zufuhr des 17 β -Östradiols über ein auf die Gefäßstütze aufgebrahten Arzneimittel-Abgabesystem ("drug elution system") erfolgt.
- 25 6. Verwendung von 17 β -Östradiol als gefäßheilende Substanz bei der Implantation von Gefäßstützen.
7. Verfahren zur Herstellung einer Gefäßstütze, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Gefäßstütze mit 17 β -Östradiol versehen wird.
- 30 8. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, daß** 17 β -Östradiol auf die Oberfläche der Gefäßstütze aufgebracht wird.

- 5 9. Verfahren nach Anspruch 8, gekennzeichnet durch Herstellen eines Grundkörpers mit rohrförmiger Grundform mit einer Innenfläche und einer Außenfläche und Aufbringen von 17 β -Östradiol auf die Innenfläche und/oder auf die Außenfläche des Grundkörpers.
- 10 10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Grundkörper an der Innenfläche und/oder an der Außenfläche mit einer Trägerschicht für 17 β -Östradiol versehen wird.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerschicht DLC enthält.
- 15 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9-11, dadurch gekennzeichnet, daß 17 β -Östradiol durch ein Oberflächen-Beschichtungsverfahren an die Oberfläche des Grundkörpers aufgetragen wird.
- 20 13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Oberflächen-Beschichtungsverfahren ein CVD-Verfahren ist.
- 25 14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das die zu beschichtende Gefäßstütze zusammen mit 17 β -Östradiol in einer Vakuumkammer vorgesehen wird, wobei eine Verdampfung des 17 β -Östradiols bewirkt wird.
15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Kammerwandung der Vakuumkammer erhitzt wird.
- 30 16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß die zu beschichtende Gefäßstütze gekühlt wird.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 14-16, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere Gefäßstützen gleichzeitig in der Vakuumkammer vorgesehen werden.
18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Gefäßstützen von
5 gemeinsamen Kühlmitteln gekühlt werden.
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 12-18, dadurch gekennzeichnet, daß die an dem Grundkörper erzeugte Schichtdicke des 17 β -Östradiols durch Schichtdicken-Parameter festgelegt wird.
- 10 20. Verfahren nach 19, dadurch gekennzeichnet, daß ein Schichtdicken-Parameter die Dauer der Beschichtung ist.
21. Verfahren nach Anspruch 7-20, dadurch gekennzeichnet, daß ein Arzneimittel-
15 Abgabe-System ("drug elution system") zusammen mit 17 β -Östradiol auf die Gefäßstütze aufgebracht wird.
22. Verwendung von 17 β -Östradiol bei der Herstellung von Gefäßstützen.
- 20 23. Vorrichtung zur Beschichtung einer oder mehrerer Gefäßstützen mit einer Beschichtungssubstanz, gekennzeichnet durch
- (a) eine Vakuumkammer (36),
 - (b) Aufnahmemittel (38) zur Aufnahme der zu beschichtenden Gefäß-
25 stützen,
 - (c) Aufnahmemittel (40) zur Aufnahme der Beschichtungssubstanz, und
 - (d) Verdampfungsmittel (42) zum Verdampfen der Beschichtungs-
30 substanz.

24. Vorrichtung nach Anspruch 23, gekennzeichnet durch Heizmittel (44) zum Heizen der Kammerwandung der Vakuumkammer (36).
- 5 25. Vorrichtung nach Anspruch 23 oder 24, gekennzeichnet durch Kühlmittel (46) zur Kühlung der zu beschichtenden Gefäßstützen.
26. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 23-25, gekennzeichnet durch Schichtdicken-Bestimmungsmittel (50) zum Bestimmen der erzeugten Schichtdicke der Substanz.
- 10 27. Vorrichtung nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Schichtdicken-Bestimmungsmittel Zeitschaltmittel (50) enthalten, durch welche die Dauer der Beschichtung festlegbar ist.
- 15 28. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 23-27, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtungssubstanz 17 β -Östradiol enthält.
29. Gefäßstütze, dadurch gekennzeichnet, daß die Gefäßstütze (24) 17 β -Östradiol
- 20 enthält.
30. Gefäßstütze nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß 17 β -Östradiol an der Oberfläche der Gefäßstütze (24) vorgesehen ist.
- 25 31. Gefäßstütze nach Anspruch 30, welche einen Grundkörper (26) mit rohrförmiger Grundform mit einer Innenfläche und einer Außenfläche aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß 17 β -Östradiol an der Innenfläche und/oder an der Außenfläche vorgesehen ist.

32. Gefäßstütze nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß der Grundkörper (26) an der Innenfläche und/oder an der Außenfläche mit einer Trägerschicht (28;30) für 17 β -Östradiol versehen ist.
- 5 33. Gefäßstütze nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerschicht (28;30) DLC enthält.
- 10 34. Gefäßstütze nach Anspruch 29-34, gekennzeichnet durch ein auf die Gefäßstütze aufgebracht, mit dem 17 β -Östradiol zusammenwirkendes Arzneimittel-Abgabe-System ("drug elution system").

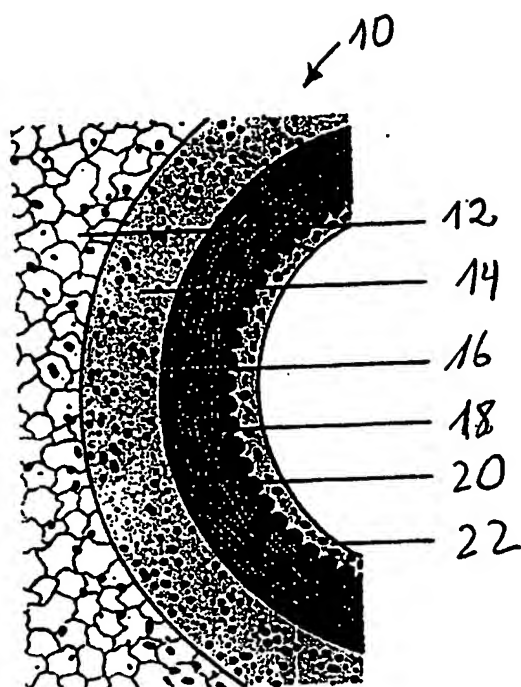


FIG. 1

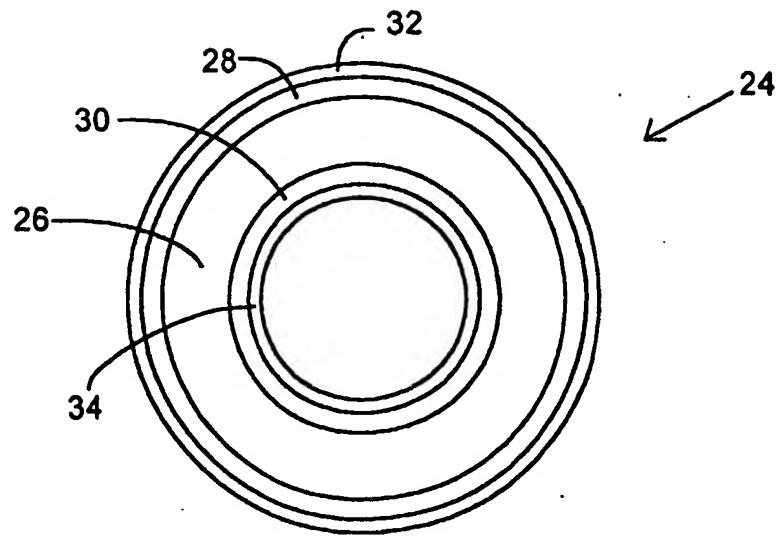


FIG. 3

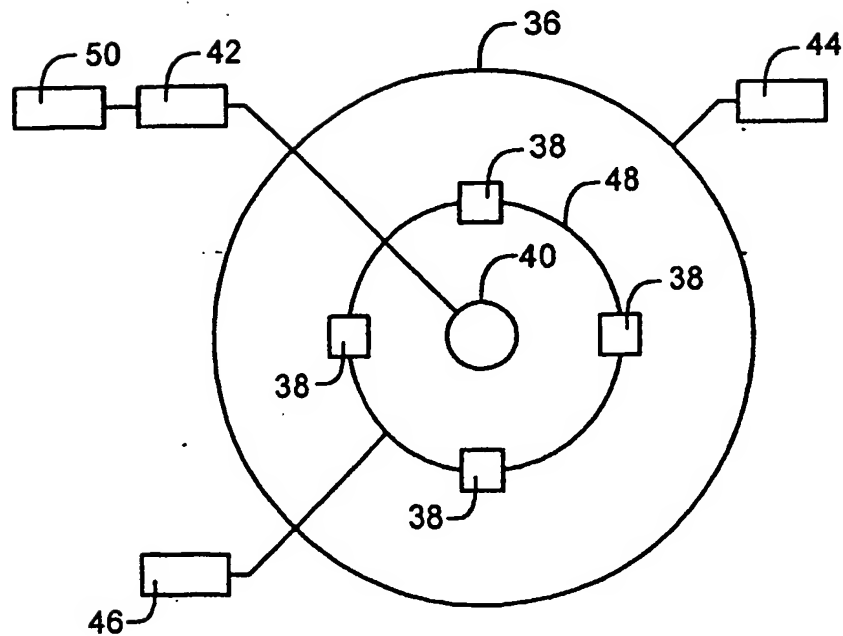


FIG. 4